

## مقاله پژوهشی

# بررسی مقایسه‌ای تاثیرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر سندرم تخمدان پلی کیستیک در انواع مدل‌های حیوانی

امه لیلا بخشی<sup>۱</sup>، سید غلامعلی جورسرای<sup>۲</sup>، رمضان خانبابایی<sup>۱</sup>، سیده زهرا بابازاده<sup>۲</sup>، مریم غلامی تبار<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم شهر، ایران

<sup>۲</sup> گروه آموزشی علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات بهداشت باروری، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

\* (نویسنده مسئول مکاتبات): ajorsarai@gmail.com

تاریخ پذیرش: مرداد ۱۴۰۲

تاریخ دریافت: خرداد ۱۴۰۲

<https://doi.org/10.30495/jdb.2023.1987322.1364>

## چکیده

ناباروری یک مسئله بهداشتی جهانی است. یکی از عوامل اصلی ناباروری در زنان، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می‌باشد. برای درمان اینگونه افراد، روش‌های متفاوتی به کار گرفته می‌شود. استفاده از سلول‌های بنیادی و فرآورده‌های آن می‌تواند جایگزین خوبی برای درمان آن باشد. مدل‌های مختلفی برای القاء PCOS در مدل‌های حیوانی وجود دارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمال باعث کاهش اختلال عملکرد تخمدان در موش‌های PCOS می‌شود. تزریق دمی BM-MSc باعث بهبود در روند فولیکولوژنیز خواهد شد. تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی BM-Hmsc و UC-MSc، به صورت داخل تخمدانی باعث بهبود روند فولیکولوژنیز می‌گردد. تزریق سلول بنیادی مزانشیمی AMSCs، با نتیجه مثبتی در باروری همراه است. سلول‌های بنیادی MSC-EV، باعث بهبود روند باروری شده و فولیکولوژنیز را افزایش می‌دهند. یکی از دلایل اصلی ناباروری در زنان، تخمدان پلی کیستیک (PCOS) است. استفاده از سلول درمانی برای بیماری‌های مختلف از جمله PCOS مطرح است. استفاده از MSC در درمان ناباروری در مراحل تحقیقات پیش بالینی خود قرار دارد. ایمنی و کارایی MSC در درمان ناباروری نیاز به بررسی بیشتر دارد. ما در این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای تاثیرات درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر سندرم پلی کیستیک تخمدان در انواع مدل‌های حیوانی پرداخته‌ایم.

**کلیدواژه‌ها:** ناباروری، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، درمان با سلول‌های بنیادی، مدل حیوانی، سندرم تخمدان پلی کیستیک.

## مقدمه

زندگی مردم گزارش شده است [۲]. در سال‌های اخیر رشد جمعیت، کشور ایران را تحت تاثیر قرار داده و منجر به کاهش جمعیت شده و در نهایت می‌تواند تهدیدی برای افزایش جمعیت و مشکلات بزرگی در حوزه اقتصادی و اجتماعی باشد [۳].

ناباروری با عدم موفقیت زوجین برای باردار شدن پس از یک سال رابطه جنسی بدون جلوگیری شناخته می‌شود [۱]. آمار متفاوتی از ناباروری در سراسر جهان با توجه به اقلیم و سبک

[۱۱]. سلول‌های بنیادی، نوعی سلول تمایز نیافته با توانایی تجدید طولانی مدت بدون تغییر قابل ملاحظه‌ای در خصوصیات عمومی خود هستند. این سلول‌ها می‌توانند تحت شرایط خاص فیزیولوژیکی یا آزمایشگاهی به انواع مختلف سلول‌های تخصص یافته تمایز یابند. با توجه به محدودیت‌های استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی، توجه زیادی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی وجود دارد که از نظر اخلاق و تشکیل تراژم، فاقد مشکلات زمینه‌ای هستند [۴۲]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) که سلول‌های استرومایی مزانشیمی نیز نامیده می‌شوند، دارای توانایی احیاء مجدد و تمایز چند خطی می‌باشند که نه تنها حاوی رده‌های مزودرمی همانند لخته‌های بزرگ، سلول‌های استخوانی و سلول‌های چربی بوده، بلکه حاوی سلول‌های اکتودرمی و آندودرمی نیز هستند [۱۲]. همچنین از طریق انتشار سیتوکین‌های مختلف توسط مکانسیم‌های پاراکرین، مانند فاکتور رشد آندوتلیال عروقی باعث رگ زایی جدید شده و با جلوگیری کردن از آپوپتوز سلولی و فیروز، اختلال عملکرد تخمدان را بهبود می‌بخشند [۱۳]. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به طور گسترده‌ای برای درمان‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرند. چهار نوع سلول بنیادی مزانشیمی شامل؛ سلول‌های مغز استخوان، سلول‌های بنیادی مشتق شده از چربی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون قاعدگی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف، قابل استفاده برای درمان بیماری‌های تخمدانی و رحمی هستند [۱۴]. استفاده از سلول‌های بنیادی به عنوان یک روش امیدوارکننده برای درمان بافت‌های آسیب دیده یا بازگرداندن عملکرد آنها برای انواع بیماری‌های مختلف به خصوص بیماری‌های مرتبط با نازایی در زنان شناخته می‌شوند. سلول‌های بنیادی شامل انواعی از پرتوان جنینی، مزانشیمی و القائی هستند، که برای بازسازی بافت‌های آسیب دیده مورد استفاده قرار می‌گیرند [15]. یک گروه از سلول‌های بنیادی که اخیراً تحت مطالعات زیادی قرار گرفته است، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) هستند، که با توجه به عملکرد تنظیم کنندگی سیستم ایمنی این سلول‌ها (ایمنی‌زایی) و خاصیت سرکوب کنندگی آنها (تومورزایی پایین)، از این سلول‌ها برای درمان بیماری‌ها استفاده می‌شود [۱۱، ۱۶]. به همین دلیل استفاده از این سلول‌ها و القای آنها به حیوانات مختلف، روشی جدیدی برای بررسی اثر بخشی این

سازمان بهداشت جهانی<sup>۱</sup>، فراوانی ناباروری اولیه و ثانویه را به ترتیب ۷۶/۵ و ۲۳/۵ درصد اعلام کرده است. میزان ناباروری در سطح جهان نیز حدود ۴۸/۵ میلیون زوج تخمین زده می‌شود که تحت تأثیر مسائل مختلف ناباروری قرار دارند [۳]. با توجه به این نتایج، تخمین زده می‌شود که این ارقام با استفاده از تعریف اپیدمیولوژیک ناباروری تا ۲/۵ برابر افزایش یابد [۴، ۵]. دلایل زیادی برای ناباروری از جمله سن، چاقی، مشکلات ژنتیکی، استعمال دخانیات و بیماری‌های خاص، وجود دارد [۵]. البته یکی از عوامل اصلی ناباروری در زنان، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOs<sup>۲</sup>) است (۶). این بیماری بین ۵ تا ۲۰ درصد زنانی که در سنین باروری قرار دارند را تحت تأثیر قرار می‌دهد و یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی مرتبط به غدد درون ریز در جنس مونث است، که سطح بالای از آندروژن در آنها دیده می‌شود. PCOs مانع تخمک گذاری شده و بافت تخمدان را درگیر می‌سازد (۶). زنان مبتلا به PCOs دارای تعداد زیادی فولیکول آنترال کوچک (بیش از دو برابر تعداد تخمدان‌های طبیعی) در حاشیه تخمدان خود بوده و در بسیاری از آنها رشد فیزیولوژیکی، منجر به اختلالات تخمک گذاری یا عدم تخمک گذاری می‌شود (۷، ۸). برای درمان و حمایت‌های بالینی اینگونه افراد، روش‌های متفاوتی به کار گرفته شده است. در برخی از روش‌ها، می‌توان با کاهش سطح تستوسترون خون (گلوکوکورتیکوئیدها) [۹]، تنظیم چرخه قاعدگی (داروهای ضد بارداری خوراکی) [۱۰] و القای تخمک‌گذاری (کلومیفن سترات) [۱۲ و ۱۳]، تا حدود زیادی این بیماری را بهبود بخشید. علی‌رغم روش‌های درمانی مختلف، استفاده از سلول‌های بنیادی و فرآورده‌های آن می‌تواند جایگزین خوبی برای درمان این بیماری باشد. باید در نظر داشت که در طی سال‌های اخیر مطالعات زیادی در این مورد انجام گرفته است. این مطالعات برای درمان قطعی PCOs همچنان رو به بهبود است. مطالعات صورت گرفته در این زمینه به صورت پراکنده بود و هدف ما از این مقاله جمع‌آوری کارهای انجام شده در زمینه استفاده از سلول‌های بنیادی برای درمان PCOs می‌باشد. البته برای دستیابی به درمان‌های مربوط به استفاده از سلول‌های بنیادی، ابتدا باید از مدل‌های حیوانی که در آنها PCOs ایجاد شده، کمک گرفت

<sup>1</sup> The World Health Organization

<sup>2</sup> Polycystic ovary syndrome

پری آنترال و کاهش جسم زرد شده و ایجاد مدل PCOs می‌گردد [۳۵].

### بهبود PCOs با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSCs<sup>۱</sup>)

کاهش اختلال عملکرد تخمدان همراه با مهار پاسخ‌های التهابی موضعی و سیستمیک آن، ناشی از دریافت سلول‌های بنیادی مزانشیمال MSCs و تزریق آن از طریق دم، نتیجه کار افرادی بود که با استفاده از تزریق زیر جلدی دی-هیدرواپی آندوسترون، توانستند PCOs را در موش‌های C57/BL6، القاء کنند [۴۶]. القاء PCOs بوسیله تستوسترون آناتانتا، مطالعه ای بود که روی مدل حیوانی C57/BL6 انجام پذیرفت، و به دنبال آن تزریق دمی BM-MSc در این گونه از موش‌ها بعد از اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون FSH، LH، تستوسترون، اینترلوکین 6-(IL) و فاکتور نکروز تومور  $\alpha$ -(TNF)، بهبود روند فولیکولوژنیز را به صورت معنی داری نشان داد [۴۷]. کاهش بیان ژن‌های استروئیدوژنز، مهار التهاب و افزایش باروری از جمله نتایجی است که درکاشت لئروزول به صورت زیر جلدی برای القاء PCOs و تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی BM-Hmsc بصورت داخل تخمدانی انجام گرفت و بیان ژن‌های سیتوکین ضدالتهابی اینترلوکین 10-(IL)، حاکی از بهبود در روند فولیکولوژنیز بوده است [۴۸]. مشاهده افزایش استرادیول و پروژسترون و همچنین کاهش یافتن گنادوتروپین‌ها، تستوسترون و  $\beta$ 1-TGF، در رت‌های SPF، القاء PCOs شده با تستوسترون پروپیونات، نتیجه روشی بود که از سلول‌های بنیادی مزانشیمی UC-MSc همراه با فیبرین به صورت تزریق داخل تخمدانی انجام دادند [۴۹]. یکی دیگر از نتایج به دست آمده از مطالعات بدست آمده محققین، افزایش تکثیر سلولی از طریق هدف قرار دادن PDCD4 در PCOs و مهار آپوپتوز در سلول‌های کومولوس بود. در این پروسه بعد از القاء PCOs در موش C57BL/6، اقدام به تزریق سلول بنیادی مزانشیمی AMSCs گردیده بود که بعد از اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون FSH، LH، استرادیول، تستوسترون و بیان ژن‌های miR-323-3p و PDCD4، نتیجه آن مثبت ارزیابی شد

سلول‌ها در PCOs می‌باشد [۱۷]. ایجاد مدل‌های حیوانی برای ارزیابی روش‌های درمانی ضروری بوده [۱۸] و این مطالعه به بررسی مدل حیوانی PCOs و سپس مقایسه روش‌های درمانی مناسب با انواع سلول‌های بنیادی مزانشیمال برای درمان PCOs می‌پردازد.

### القاء مدل حیوانی PCOs

برای درک بهتر پاتوژنز بعضی از بیماری‌ها از مدل‌های حیوانی چونندگان و پستانداران غیر انسانی استفاده می‌شود [۱۹-۲۱]. شباهت‌های آناتومی و بیولوژی با ویژگی‌های بیوشیمیایی مدل حیوانی به فنوتیب PCOs انسانی می‌تواند عملکرد آن را افزایش دهد [۲۲، ۲۳]. در بین حیوانات، از چونندگان به دلیل سیکل زندگی کوتاه، مدل مناسبی برای مطالعه PCOs خواهند بود. برای القاء PCOs در مدل‌های حیوانی، روش‌های مختلفی وجود دارد [۲۷]. بهره گرفتن از سرما و یا نور مداوم و ممتد، روشی است که بعضی از محققین از آن استفاده کرده اند [۲۴، ۲۵]. استفاده از گروه استروژن‌ها (استرادیول والرآت) [۲۶] و گروه‌های مهارکننده آروماتاز (لئروزول)، روش دیگری است که مورد اقبال بعضی از محققین بوده است (۳۱). قرار گرفتن در معرض انواع آندروژن‌ها در دوران بلوغ و یا پس از بلوغ (۲۷، ۲۸) و همچنین عوامل شیمیایی مختل کننده سیستم آندوکرین، از جمله تزریق دی گالاکتوز، تزریق گلوتامات مونوسدیم (MSG) می‌تواند باعث PCOs گردد [۲۹]. استفاده از بیس فنول A [۳۰]، کلرید تری بوتیلین (TBT) [۳۱]، نیز برای القاء مدل حیوانی PCOs رایج است. [۳۲]. همچنین می‌توان با قرار دادن حیوان در معرض آندروژن‌های اضافی در دوران جنینی (قبل از تولد) روش بهتری را برای ایجاد PCOs در نظر گرفت [۱]. قرار گرفتن در معرض انواع آندروژن‌ها باعث به هم ریختن تعادل غدد درون ریز جنسی و اختلال در عملکرد تخمدان‌ها شده و باعث ایجاد PCOs می‌گردد [۳۳]. استفاده از تستوسترون آناتانتا با دوز یک میلی گرم حسب هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت تزریق زیر جلدی در طی ۳۵ روز، روشی است که باعث کاهش جسم زرد، بالا رفتن سطح تستوسترون و افزایش فولیکول‌های کیستیک در تخمدان می‌شود [۳۴]. استفاده از تستوسترون پروپیونات با تک دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم به صورت تزریق زیر جلدی، باعث افزایش فولیکول‌های

<sup>۱</sup> Mesenchymal stem cells

در مقایسه با زنان گروه کنترل را نشان داد [۳۶]. جدیدترین مطالعه در زمینه درمان زنان PCOs، استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی است که نتایج قابل قبولی را نشان دادند [۳۷].

در جدول زیر به صورت خلاصه مطالعات مختلف در سال‌های اخیر را در مورد استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان PCOs در مدل حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است.

### نتیجه‌گیری و بحث

ناباروری یک بیماری نسبتاً شایع در بین زوج‌ها بوده که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است [۴۷]. گرچه عوامل زیادی برای علت ناباروری ذکر شده، اما یکی از دلایل اصلی ناباروری در زنان، PCOs است [۴۸، ۴۹]. در این حالت، با اختلالی که در روند تخمک‌گذاری بوجود می‌آید، باعث ناباروری در افراد خواهد شد. PCOS را می‌توان از شایع‌ترین اختلالات متابولیسمی و غدد درون‌ریز در سنین باروری زنان نام برد. ویژگی‌های عمده این بیماری شامل التهاب بیش از حد و افزایش تولید آندروژن از سلول‌های تکای تخمدان است (۴۰). یکی از درمان‌های رایج برای این بیماری استفاده از داروی متفورمین است که باعث ایجاد مشکلات گوارشی و عوارض جانبی دیگر می‌شود. این دارو بر کیفیت زندگی افراد تأثیر منفی می‌گذارد [۵۰، ۵۱]. در دهه‌های اخیر استفاده از سلول‌های درمانی فرآورده‌های آن برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله PCOs استفاده شده است. با توجه به اینکه درمان‌های مربوط به ناباروری به علت دسترسی به بافت افراد مشکل می‌باشد، لذا ایجاد مدل‌های حیوانی و استفاده از آن، بهترین روش برای آزمون و خطا و بررسی روش‌های درمانی جدید در ناباروری است [۵۲]. مدل‌های حیوانی روش مفیدی برای مطالعه ویژگی‌های ناهنجاری‌های تولید مثلی و متابولیک مثل PCOs می‌باشند. از روش‌های ایجاد مدل PCOs، می‌توان به قرار گرفتن پیش از تولد و بعد از تولد در معرض آندروژن‌ها [۲۷، ۳۴]، یا قرار گرفتن در معرض مهارکننده‌های آروماتاز [۵۳]، گروه‌های استروئیدی [۲۶] و سرما است [۲۴]. استفاده از نور مداوم یکی دیگر از روش‌هایی است که مورد توجه بسیاری از محققین است [۲۵]. البته باید در نظر داشت که یکی از روش‌های بسیار مناسب برای ایجاد مدل

[۵۰]. عده‌ای هم به این نتیجه رسیدند که تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی AMSC در رت نژاد Sprague-Dawley، می‌تواند بعد از القاء PCOs، با مهار بیان ژن Btg2، اختلالات متابولیسمی را محافظت نماید، پلی‌کیستیک تخمدان را ترمیم نموده و باروری را در مدل موش PCOs بهبود بخشد [۵۱]. کاهش بیان ژن‌های Cyp11a1، Cyp17a1 و Dennd1، تغییر در تولید آندروژن‌ها و بهبود روند ناباروری بعد از القاء PCOs با تزریق زیرجلدی لئروزول در موش‌های نژاد C57BL/6، نتیجه روشی بود که از سلول‌های بنیادی MSC-EV، به صورت انتقال ویریدی استفاده کرده بودند [۵۲]. بهبود روند فولیکولوژن، توزیع مناسب الیاف کلاژن و بهبود حجم عروقی بافت تخمدان، در نوعی از نژاد رت (Wistar)، مشاهده گردیده بود که بعد از دریافت شکل خوراکی لئروزول محلول در کربوکسی متیل سلولز و ایجاد PCOs در آنها، تحت تأثیر تزریق داخل تخمدانی سلول‌های بنیادی MenSCs<sup>1</sup> قرار گرفته بودند [۵۳]. بهبود عملکرد تخمدان و تعدیل هورمون‌های پروژسترون، تستوسترون، FSH و LH، در نوعی از نژاد موش‌های رت (Wistar) اتفاق افتاد که بعد از دریافت سلول‌های بنیادی AMSCs و ارزیابی مورفولوژی تخمدان و اندازه‌گیری سطح هورمون‌ها، تحت تأثیر تزریق زیرجلدی استرادیول‌والت، در آنها، PCOs ایجاد شده بود [۵۴]. در کنار مطالعات انجام شده در زمینه درمان با سلول‌های بنیادی در مدل‌های حیوانی PCOs، متأسفانه مطالعه‌ای که سلول‌های بنیادی مزانشیمی را برای بهبود PCOs به زنان تزریق کنند، هنوز به صورت کلینیکال تریال کار نشده است. بدست آوردن سلول‌های بنیادی مزانشیمی از انسان به مراتب مشکل است و محدودیت‌های اخلاقی دارد. مطالعات محدودی که در سال‌های اخیر انجام شده است، بدست آوردن سلول‌های بنیادی مزانشیمی از زنان PCOs و بررسی‌های مولکولی و هورمونی در مقایسه با زنان سالم می‌باشد. در یکی از مطالعات محققین، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی را از زنان PCOs با استفاده از کانول لیپوساکشن جدا و مطالعات هورمونی و بیان ژن‌ها در مقایسه با گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این مطالعه، تعدیل هورمون TSH و کاهش بیان ژن‌های CDC27، SFRS7 و KCNQ1 در زنان PCOs

<sup>1</sup> Menstrual blood-derived stem cells

جدول ۱: انواع سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان PCOs در مدل حیوانی

نویسنده و منبع	نوع حیوان	مدل حیوانی PCOs	سلول بنیادی مزانشیمال	آنالیزها	نتیجه
Q Xie ۲۰۱۹ [۳۸]	موش C57/BL6	دهیدرواپی آندروسترون تزریق زیر جلدی	hUC- MSCs <sup>1</sup> تزریق ورید دم	بیان فاکتورهای پیش التهابی (TNF- $\alpha$ )، IL-1 $\beta$ و IFN- $\gamma$ و ژن‌های مرتبط با فیبروز (CTGF)	کاهش اختلال عملکرد تخمدان با مهار پاسخ‌های التهابی موضعی و سیستمیک
Zahra Kalhori ۲۰۱۸ [۳۹]	موش C57BL/6	تستوسترون انانتات تزریق زیر جلدی	BM-MSC <sup>4</sup> تزریق ورید دم	اندازه گیری سطوح سرمی هورمون محرك فولیکول (FSH <sup>2</sup> )، هورمون لوتینه کننده (LH <sup>3</sup> )، تستوسترون، اینترلوکین 6-IL (IL) و فاکتور نکروز تومور - $\alpha$ (TNF) اندازه گیری شد.	بهبود فولیکولوژنز در موش‌های مبتلا به PCOs القایی
RM Chugh ۲۰۲۱ [۴۰]	موش C57BL/6	کاشت لئروزول به صورت زیر جلدی	BM- Hmsc <sup>5</sup> تزریق داخل تخمدانی	بررسی سیتوکین ضدالتهابی اینترلوکین ۱۰ (IL-10)	کاهش بیان ژن‌های استروئیدوژن، مهار التهاب و افزایش باروری
L Yuanyuan ۲۰۲۰ [۴۱]	رت SPF	تستوسترون پروپونات تزریق زیر جلدی	UC-MSC <sup>6</sup> مخلوط با فیبرین تزریق داخل تخمدانی	اندازه گیری سطح استرادیول، پروژسترون، تستوسترون و TGF- $\beta$ 1	افزایش استرادیول و پروژسترون، کاهش گنادوتروپین‌ها، تستوسترون و TGF- $\beta$ 1
Y Zhao 2019 [۴۲]	موش C57BL/6	لئروزول تزریق زیر جلدی	AMSCs <sup>7</sup>	بیان miR-323-3p و PDCD4 اندازه گیری سطوح سرمی هورمون محرك فولیکول، هورمون لوتینه کننده، استرادیول و تستوسترون.	تکثیر سلولی را از طریق هدف قرار دادن PDCD4 در PCOs افزایش و آپوپتوز را در سلول‌های کومولوس مهار کرد.
M Cao ۲۰۲۲ [۴۳]	رت Sprague- Dawley	دهیدرواپی آندروسترون تزریق به صورت زیر جلدی	AMSCs	IRS1/AKT از طریق مسیر Btg2 بیان ژن	AMSC با مهار بیان ژن Btg2 می‌تواند در برابر اختلالات متابولیک محافظت کند، پلی‌کیستیک تخمدان را بهبود بخشد و باروری را در مدل موش PCOs بهبود بخشد
HS Park ۲۰۲۱ [۴۴]	موش C57BL/6	لئروزول تزریق زیر جلدی	MSC-EV <sup>8</sup> داخل وریدی	بیان ژن‌های: Cyp11a1، Cyp17a1 و Dennd1	باعث کاهش بیان ژن‌های: Cyp11a1، Dennd1 و Cyp17a1، تغییر در تولید آندروژن‌ها و درمان نازایی در PCOs شد.
SR Ali ۲۰۲۳ [۴۵]	رت Wistar	لئروزول محلول در کربوکسی متیل سلولز به صورت خوراکی	MenSCs <sup>9</sup> تزریق داخل تخمدانی	ارزیابی فولیکولوژنز، وزن بدن و عروق خونی	باعث بهبود فولیکولوژنز، کاهش وزن تخمدان و بدن، توزیع کلاژن و بهبود حجم عروقی

<sup>1</sup> human umbilical cord mesenchymal stem cells<sup>2</sup> Follicle-Stimulating Hormone<sup>3</sup> Luteinizing Hormone<sup>4</sup> bone marrow mesenchymal stem cells<sup>5</sup> Human Mesenchymal Stem Cells-Bone Marrow<sup>6</sup> Umbilical cord mesenchymal stem cell<sup>7</sup> Amniotic Mesenchymal Stem Cells<sup>8</sup> Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles<sup>9</sup> Menstrual blood-derived stem cells

نویسنده و منبع	نوع حیوان	مدل حیوانی PCOs	سلول بنیادی مزانشیمال	آنالیزها	نتیجه
ED Alves ۲۰۲۲ [۴۶]	رت Wistar	استرادیول والت تزریق زیر جلدی	AMSCs تزریق داخل تخمدانی	ارزیابی مورفولوژی تخمدان، اندازه‌گیری سطح پروژسترون، تستوسترون، هورمون محرک فولیکول (FSH)، هورمون لوتئینه کننده (LH)	بهبود عملکرد تخمدان و تعدیل هورمون‌های پروژسترون، تستوسترون، LH و FSH بعد از درمان با AMSCs

بین مدل حیوانی و انسان، کیفیت MSC و دوز و مسیرهای تحویل MSC باید به دقت ارزیابی شوند. بعضی از محققین، با استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از خون قاعدگی در بیماری‌های زنان به نتایج خیلی خوبی دست یافته‌اند [۱۱]. در صورتی که در مورد بیماری PCOs همچنان در مراحل اولیه هستیم و هنوز به صورت جدی مطالعاتی در این زمینه صورت نگرفته است. پیشنهاد استفاده از آگروزوم‌های مشتق از مایع آمنیوتیک که ممکن است نتایج خوبی را در درمان ناباروری داشته باشد، به قوت خود باقی است [۶۰]. در PCOs مطالعات بیشتری در مورد عملکرد انواع سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پزشکی بازساختی مورد نیاز است. مطالعه مروری حاضر، می‌تواند مسیری برای مطالعات بیشتر و استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی خون قاعدگی و آگروزوم درمانی در مدل حیوانی PCOs باشد.

#### تقدیر و تشکر

از تمامی همکارانی که به هر نحوی از مشاورت و راهنمایی‌های آنها استفاده کردیم و به‌ویژه از سرکار خانم دکتر ناهیده نزدیک‌بین، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

#### References

- [1] Ahmadi M, Rezaei MJ, Fathi FJJJoIUOMS. Polycystic ovary induction by Dehydroepiandrosterone in Mice. 2017; 25(3): 100-7.
- [2] Borumandnia N, Majd HA, Khadembashi N, Alaii HJJJoRB. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: A cross-sectional study. 2022; 20(1): 37.
- [3] Maharlouei N, Morshed Behbahani B, Doryanizadeh L, Kazemi MJWshB. Prevalence and pattern of infertility in Iran: A systematic review and meta-analysis study. 2021; 8(2): 63-71.

حیوانی PCOs، استفاده از گروه آندروژن‌ها در موش‌های بالغ می‌باشد. دسترسی آسان به این روش همراه با نتایج موقت آمیز آن، کمک می‌کند تا بیشتر مورد استقبال همگان قرار گیرد [۲۷]. ۲۸، ۳۴، ۳۵]. از طرفی هم مشاهده می‌شود که سلول‌های بنیادی مزانشیمی، پتانسیل زیادی برای درمان ناباروری در مدل‌های حیوانی مختلف و مطالعات بالینی نشان داده‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثرات خود را از طریق مدولاسیون مسیرهای مولکولی و بیولوژیکی مختلف اعمال می‌کنند [۵۴]. به‌طور خاص به نظر می‌رسد miRNAها و miRNAهای آگروزومی نقش مهمی در واسطه‌سازی اثرات سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارند و بنابراین اهداف درمانی جدیدی برای مطالعات بیشتر هستند [۵۵]. مطالعات زیادی در مورد استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری‌های زنان صورت گرفته است. مطالعات مختلف گزارش کرده‌اند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مدل‌های حیوانی برای درمان PCOs نتایج بهتری را نشان داده‌اند [۱۷، ۵۶]. همچنین دانشمندان از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان در درمان ناباروری نتایج قابل قبول تری را به همراه داشته است [۵۷]. مطالعات نشان می‌دهد سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان پس از تزریق در مدل‌های حیوانی موجب ترشح فاکتورهای رشد مختلفی به داخل بدن شده و در بافت آندومتر موجب تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال شده و ناباروری را به میزان قابل توجهی در درمان ناباروری تاثیر دارد [۵۸]. همچنین بیان پروتئین در داخل حفره رحم را افزایش می‌دهد و پس از تزریق این سلول‌های بنیادی ضخامت آندومتر رحم موش افزایش پیدا کرده است [۵۹].

در مطالعه حاضر، انواع سلول‌های بنیادی مزانشیمی، در مدل حیوانی PCOs مورد بررسی قرار گرفته است. استفاده از MSC در درمان ناباروری زنان، در مراحل تحقیقات پیش بالینی یا مرحله آزمایش بالینی بسیار اولیه است. ایمنی و کارایی MSC در درمان ناباروری نیاز به بررسی بیشتر دارد. شرایط مختلف بیماری

- [4] [int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en WHOJWhww](https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en). Infertility is a global public health issue. 2020.
- [5] Mustafa M, Sharifa A, Hadi J, Izzam E, Aliya SJIJoD, Sciences M. Male and female infertility: causes, and management. 2019; 18: 27-32.
- [6] Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi RJD, research msC, reviews. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. 2017; 11: S 429-S32.
- [7] Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. 2016; 2 (1): 1-18.
- [8] Rachana B, Priyanka T, Sahana K, Supritha T, Parameshachari B, Sunitha RJGTP. Detection of polycystic ovarian syndrome using follicle recognition technique. 2021;2(2):304-8.
- [9] Rajska A, Buszewska-Forajta M, Rachoń D, Markuszewski MJJIJoMS. Metabolomic insight into polycystic ovary syndrome—An overview. 2020; 21(14): 4853.
- [10] Della Corte L, Foreste V, Barra F, Gustavino C, Alessandri F, Centurioni MG, et al. Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome. 2020; 29(8): 819-30.
- [11] Yamchi NN, Rahbarghazi R, Bedate AM, Mahdipour M, Nouri M, Khanbabaee RJC, et al. Menstrual blood CD146+ mesenchymal stem cells reduced fibrosis rate in the rat model of premature ovarian failure. 2021; 39(8): 998-1008.
- [12] Ning K, Liu S, Yang B, Wang R, Man G, Wang D-e, et al. Update on the effects of energy metabolism in bone marrow mesenchymal stem cells differentiation. 2022: 101450.
- [13] Saha S, Roy P, Corbitt C, Kakar SSJC. Application of stem cell therapy for infertility. 2002, 10(7): 1-1603.
- [14] Ghajari G, Heydari A, Ghorbani MJCSCR, Therapy. Mesenchymal stem cell-based therapy and female infertility: limitations and advances. 2022.
- [15] Zhang W, Sun T, Li Y, Yang M, Zhao Y, Liu J, et al. Application of stem cells in the repair of intervertebral disc degeneration. 2022; 13(1): 1-17.
- [16] Yamchi NN, Amjadi F, Beheshti R, Hassanpour M, Shirazi R, Tamadon A, et al. Comparison the therapeutic effects of bone marrow CD144+ endothelial cells and CD146+ mesenchymal stem cells in POF rats. 2023.
- [17] Rungsiwiwut R, Virutamasen P, Pruksananonda KJRM, Biology. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function: An infertility perspective. 2021; 20(1): 13-9.
- [18] Lentscher JA, Decherney AHJCo, gynecology. Clinical presentation and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. 2021; 64(1): 3-11.
- [19] Cardoso RC, Padmanabhan VJMs. Developmental programming of PCOS traits: insights from the sheep. 2019; 7(7): 79.
- [20] Corrie L, Gulati M, Singh SK, Kapoor B, Khursheed R, Awasthi A, et al. Recent updates on animal models for understanding the etiopathogenesis of polycystic ovarian syndrome. 2021; 280: 119753.
- [21] van Houten ELA, Kramer P, McLuskey A, Karels B, Themmen AP, Visser JAJE. Reproductive and metabolic phenotype of a mouse model of PCOS. 2012; 153(6): 9-2861.
- [22] Walters K, Bertoldo M, Handelsman DJBP, Endocrinology RC, Metabolism. Evidence from animal models on the pathogenesis of PCOS. 2018; 32(3): 271-81.
- [23] Stener-Victorin E, Padmanabhan V, Walters KA, Campbell RE, Benrick A, Giacobini P, et al. Animal models to understand the etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome. 2020; 41(4): bnaa010.
- [24] Bernuci MP, Szawka RE, Helena CV, Leite CM, Lara HE, Anselmo-Franci JAJE. Locus coeruleus mediates cold stress-induced polycystic ovary in rats. 2008; 149(6): 2907-16.
- [25] Kang X, Jia L, Shen XJBRI. Manifestation of hyperandrogenism in the continuous light exposure-induced PCOS rat model. 2015; 2015.
- [26] Ghorbani T, Karimi A, Najafi G, Besharti M, Sharafi MJVCPTQSI. Therapeutic effects of Vitex) Vitagnus castus) extract

- on in vitro maturation and fertilization of oocytes in mice affected by polycystic ovary syndrome. 2020; 14(54): 101-13.
- [27] Wu X-Y, Li Z-L, Wu C-Y, Liu Y-M, Lin H, Wang S-H, et al. Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female Sprague-Dawley rats. 2010; 57(3): 201-9.
- [28] Ye R, Yan C, Zhou H, Huang Y, Dong M, Zhang H, et al. Brown adipose tissue activation by cold treatment ameliorates polycystic ovary syndrome in rat. 2021; 12: 744628.
- [29] Shannon M, Green B, Willars G, Wilson J, Matthews N, Lamb J, et al. The endocrine disrupting potential of monosodium glutamate (MSG) on secretion of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) gut hormone and GLP-1 receptor interaction. 2017; 265: 97-105.
- [30] Klenke U, Hutchins BIJFiE. Using bisphenol-A to study the onset of polycystic ovarian syndrome. 2011; 2: 12.
- [31] Merlo E, Silva IV, Cardoso RC, Graceli JBJJoT, Environmental Health PB. The obesogen tributyltin induces features of polycystic ovary syndrome (PCOS): A review. 2018; 21(3): 181-206.:
- [32] Ryu Y, Kim SW, Kim YY, Ku S-YJjoms. Animal models for human polycystic ovary syndrome (PCOS) focused on the use of indirect hormonal perturbations: a review of the literature. 2019; 20(11): 2720.
- [33] Tamadon A, Hu W, Cui P, Ma T, Tong X, Zhang F, et al. How to choose the suitable animal model of polycystic ovary syndrome? 2018; 1(02): 95-113.
- [34] Joksimovic Jovic J, Sretenovic J, Jovic N, Rudic J, Zivkovic V, Srejovic I, et al. Cardiovascular properties of the androgen-induced PCOS model in rats: the role of oxidative stress. 2021; 2021.
- [35] Ongaro L, Salvetti NR, Giovambattista A, Spinedi E, Ortega HHJLS. Neonatal androgenization-induced early endocrine-metabolic and ovary misprogramming in the female rat. 2015; 130: 66-72.
- [36] Divoux A, Erdos E, Whytock K, Osborne TF, Smith SRJC. Transcriptional and DNA methylation signatures of subcutaneous adipose tissue and adipose-derived stem cells in PCOS women. 2022; 11(5): 848.
- [37] Park H-S, Cetin E, Sibliini H, Seok J, Alkelani H, Alkhrait S, et al. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles to Treat PCOS. 2023; 24(13): 11151.
- [38] Xie Q, Xiong X, Xiao N, He K, Chen M, Peng J, et al. Mesenchymal stem cells alleviate DHEA-induced polycystic ovary syndrome (PCOS) by inhibiting inflammation in mice. 2019; 2019.
- [39] Kalhori Z, Azadbakht M, Mehranjani MS, Shariatzadeh MAJC. Improvement of the folliculogenesis by transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells in mice with induced polycystic ovary syndrome. 2018, 20(12): 58-1445.
- [40] Chugh RM, Park H-s, El Andaloussi A, Elsharoud A, Esfandyari S, Ulin M, et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates metabolic dysfunction and restores fertility in a PCOS mouse model through interleukin-10. 2021; 12: 1-19.
- [41] Li Y, Guo J, Deng S, Gao Z, Liu Y, Gu QJAS. Fibrin Facilitates Mesenchymal Stem Cells to Ameliorate Rats with Polycystic Ovary Syndrome. 2020; 10(10): 3598.
- [42] Zhao Y, Tao M, Wei M, Du S, Wang H, Wang XJAc, nanomedicine,, et al. Mesenchymal stem cells derived exosomal miR-323-3p promotes proliferation and inhibits apoptosis of cumulus cells in polycystic ovary syndrome (PCOS). 2019; 47(1): 3804-13.
- [43] Cao M, Zhao Y, Chen T, Zhao Z, Zhang B, Yuan C, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs ameliorate polycystic ovary syndrome by protecting against metabolic disturbances. 2022; 288: 121739.
- [44] Park H-S, Cetin E, Sibliini H, Al-Hendy AJF, Sterility. Infertility treatment using human mesenchymal stem cell derived extracellular vesicle in letrozole induced pcos mouse model. 2021; 116(3): e120.
- [45] Ali SR, Somayeh S, Maria GP, Mahna M, Massood E. The effect of human menstrual blood-derived stem cells on ovarian folliculogenesis, angiogenesis and collagen volume in female rats affected by the polycystic ovary syndrome. 2023.



- [46] Alves ED, Benevenuto LGD, Anselmo-Franci JA, Ervolino E, Morais BP, Barros MA, et al. Endocrine Activities Modulated by Adipose-Mesenchymal Stem Cell in an Animal Model Induced to Polycystic Ovary Syndrome.
- [47] Inhorn MC, Patrizio PJHru. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. 2015; 21(4): 411-26.
- [48] Wang Q, Deng H, Cheng K, Huang Z, Yin X, Zhou Y, et al. Manual acupuncture for the infertile female with polycystic ovary syndrome (PCOS): study protocol for a randomized sham-controlled trial. 2019;20:1-9.
- [49] Morgante G, Massaro M, Di Sabatino A, Cappelli V, De Leo VJGE. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. 2018; 34(1): 4-9.
- [50] Facchinetti F, Orru B, Grandi G, Unfer VJGE. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. 2019; 35(3): 198-206.
- [51] Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava PJTJoc, dermatology a. Efficacy of metformin in the treatment of acne in women with polycystic ovarian syndrome: a newer approach to acne therapy. 2019; 12(5): 34.
- [52] Ericsson AC, Crim MJ, Franklin CLJMm. A brief history of animal modeling. 2013; 110(3): 201.
- [53] Kafali H, Iriadam M, Ozardalı I, Demir NJAomr. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. 2004; 35(2): 103-8.
- [54] Caplan AI, Bruder SPJTimm. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. 2001; 7(6):259-64.
- [55] Guo L, Zhao RC, Wu YJEh. The role of microRNAs in self-renewal and differentiation of mesenchymal stem cells. 2011; 39(6): 608-16.
- [56] Prayitno GD, Lestari K, Sartika CR, Djuwantono T, Widjaya A, Muharam R, et al. Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretomes in Decreasing Inflammation Markers in Polycystic Ovary Syndrome Treatment: A Systematic Review. 2023; 10(1): 3.
- [57] Gao L, Huang Z, Lin H, Tian Y, Li P, Lin SJRs. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) restore functional endometrium in the rat model for severe Asherman syndrome. 2019; 26(3):436-44.
- [58] Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li YJRS. Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium. 2015; 22(2): 181-8.
- [59] Wang J, Ju B, Pan C, Gu Y, Zhang Y, Sun L, et al. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats. 2016; 39(4): 1553-60.
- [60] Mobarak H, Heidarpour M, Rahbarghazi R, Nouri M, Mahdipour MJLS. Amniotic fluid-derived exosomes improved spermatogenesis in a rat model of azoospermia. 2021; 274: 119336.

## A comparative study of the therapeutic effects of mesenchymal stem cells on polycystic ovary syndrome in various animal models

Bakshi U. L.<sup>1</sup>, Jorsaraei S. Gh. A.<sup>2\*</sup>, Khanbabai R.<sup>1</sup>, Babazadeh S. Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Ghaemshahr Branch, Islamic Azad University, Ghaemshahr, Iran.

<sup>2</sup> Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

<sup>3</sup> Health Reproductive Research Center, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

\* (Corresponding author): ajorsarai@gmail.com

<https://doi.org/10.30495/jdb.2023.1987322.1364>

Received: May 2023

Accepted: July 2023

### Abstract

Infertility is a global health problem. One of the main causes of infertility in women is polycystic ovary syndrome (PCOS). Different methods are used to treat such people. Using stem cells and its products can be a good alternative for its treatment. There are different models for inducing PCOS in animal models. Mesenchymal stem cells reduce ovarian dysfunction in PCOS mice. Tail injection of BM-MSK will improve the process of folliculogenesis. Intraovarian injection of BM-Hmsc and UC-MSK mesenchymal stem cells improves the process of folliculogenesis. AMSCs mesenchymal stem cell injection is associated with a positive result in fertility. MSK-EV stem cells improve fertility and increase folliculogenesis. One of the main causes of infertility in women is polycystic ovary syndrome (PCOS). The use of cell therapy for various diseases including PCOS is considered. The use of MSK in the treatment of infertility is in its preclinical research stages. The safety and efficacy of MSKs in the treatment of infertility needs further investigation. In this study, we have compared the therapeutic effects of mesenchymal stem cells on polycystic ovary syndrome in various animal models.

**Keywords:** Infertility, mesenchymal stem cells, stem-cell therapy, animal model, polycystic ovary syndrome.